

346

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 mai 1901, à 1 heure

PAR

Jules André LOMBARD

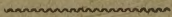
Né à Terrasson (Dordogne), le 20 février 1876.

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU LEUCOCYTE

Président : M. CORNIL, Professeur.

Juges : MM. { *BLANCHARD, Professeur.*
 { *CHARRIN, Agrégé.*
 { *THOINOT, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23-25

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

346

Année 1901

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 mai 1901, à 1 heure

PAR

Jules André LOMBARD

Né à Terrasson (Dordogne), le 20 février 1876.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU LEUCOCYTE

Président : M. CORNIL, Professeur.

Juges : MM.

BLANCHARD, Professeur.

CHARRIN, Agrégé

THOINOT, Agrégé.



Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23-25

1901

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen
Professeurs

Anatomie
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et chimie minérale.....
 Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Opérations et appareils.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie comparée et expérimentale.....

Clinique médicale.....

Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies syphilitiques.....
 Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies nerveuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des voies urinaires.....
 Clinique d'accouchements.....

M. BROUARDEL
 MM.

FARABEUF.
 CH. RICHET.
 GABRIEL.
 GAUTIER.
 BLANCHARD.
 BOUCHARD.
 HUTINEL.
 BRISSAUD.
 LANNELONGUE
 CORNIL.
 MATHIAS DUVAL.
 BERGER.
 POUCHET.
 LANDOUZY.
 PROUST.
 BROUARDEL.
 N.....
 CHANTEMESSE.

DEBOVE.
 JACCOUD.
 HAYEM.
 DIEULAFOY.
 GRANCHER.
 FOURNIER.

JOFFROY.
 RAYMOND
 TERRIER.
 DUPLAY.
 LE DENTU.
 TILLAUX.
 PANAS.
 GUYON.
 PINARD.
 BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.
 ACHARD.
 ALBARRAN.
 ANDRL.
 BONNAIRE.
 BROCA Auguste.
 BROCA André.
 CHARRIN.
 CHASSEVANT.
 DELBET.
 DESGREZ.

MM.
 DUPRE.
 FAURE.
 GAUCHER.
 GILLES DE LA
 TOURETTE.
 HARTMANN.
 LANGLOIS.
 LAUNOIS.
 LEGUEU.
 LEJARS.

MM.
 LEPAGE.
 MARFAN.
 MAUCLAIRE.
 MENÉTRIÉR.
 MERY.
 ROGER.
 SEBILLEAU.
 TEISSIER.
 THIERY.

MM.
 THIROLOIX
 THOINOT.
 VAQUEZ.
 VARNIER.
 WALLICH.
 WALTHER.
 WIDAL.
 WURTZ.

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PÈRE

LE D^r L. LOMBARD

A MON CHER MAÎTRE

MONSIEUR LE D^r MARC LAFFONT

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNIL

Je tiens, au début de ce travail, à remercier les maîtres dont j'ai eu l'honneur d'être l'élève :

M. le docteur Jolyet, professeur de physiologie à la Faculté de médecine ;

M. le professeur Arnozan, médecin de l'hôpital Saint-André ;

M. le docteur Dubourg, chirurgien de l'hôpital Saint-André, de Bordeaux.

MM. les D^{rs} Comby, médecin de l'hôpital des Enfants-Malades, Hirtz, médecin de l'hôpital Laënnec.

Auvard, accoucheur de l'hôpital Saint-Louis ;

Demelin, accoucheur des hôpitaux ;

Bouffe de Saint-Blaise, accoucheur des hôpitaux ;

Peyrot, chirurgien de Lariboisière ;

Souligoux, chirurgien des hôpitaux ;

Auvray, chirurgien des hôpitaux,
de Paris.

J'adresse spécialement à M. Peyrot l'expression de ma vive gratitude.

AVANT-PROPOS

« Le grand principe expérimental est dans le
« doute, le doute philosophique, qui laisse à
« l'esprit sa liberté et son initiative, et d'où dé-
« rivent les qualités les plus précieuses pour un
« investigateur en physiologie et en médecine.
« Il ne faut croire à nos observations, à nos
« théories que sous bénéfice d'inventaire expé-
« rimental. »

CLAUDE BERNARD.

*(Introduction à l'étude de la médecine
expérimentale, p. 66.)*

Les diverses dénominations qu'a portées l'élément anatomique appelé aujourd'hui leucocyte, témoignent de la longue ignorance de son rôle physiologique.

Depuis que M. Metschnikoff a attiré l'attention sur son étude, de nombreux travaux ont paru, qui n'ont pas encore dit toute son histoire. Dans un exposé historique, nous mentionnerons ces travaux, puis nous ferons la critique des théories de l'immunité.

Dans une deuxième partie, nous exposerons nos recherches personnelles.

Dans un dernier paragraphe, nous dirons quelles conclusions nous croyons pouvoir tirer de nos travaux et de ceux de nos devanciers.

Ce travail a été exécuté au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine et au laboratoire de physiologie générale du Muséum. Que M. le professeur CORNIL et M. le professeur GRÉHANT reçoivent tous nos remerciements pour leur bienveillance, et M. Cornil tout particulièrement pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

L'idée de cette étude nous a été donnée par M. le docteur MARC LAFFONT ; c'est grâce à ses conseils et à sa science que nous l'avons menée à bonne fin. Nous sommes heureux de lui en exprimer toute notre gratitude, et aussi pour les encouragements qu'il nous a toujours donnés, la bienveillance et la sympathie qu'il nous a témoignées. Son nom reste, dans notre reconnaissance, associé à celui d'un autre guide éclairé qui nous donna le goût de la recherche scientifique et dirigea nos pas dans la carrière médicale, à celui de notre père.

PREMIÈRE PARTIE

Historique.

Depuis les recherches de MM. Demoor, Massart et de M^{lle} Everard (1), on considère les diverses formes de leucocytes décrites par Max Schulze et Ehrlich (2) comme les stades évolutifs d'une même cellule, qui selon les circonstances se reproduit tantôt par division directe, tantôt par division indirecte.

Vulpian (3), Pouchet (4), Hayem (5), Malassez (6) ont montré que ces cellules étaient l'origine des globules rouges, et il semblait alors que cette découverte dût faire faire un grand pas à la physiologie, lorsque M. Ehrlich découvrit les « mastzellen » dont M. Ranvier détermina l'origine et la signification, et qu'il appela « clasmato-cytes » (7) ; ils sont une forme transitoire entre les leucocytes et le tissu conjonctif, et M. Metschnikoff leur attribue, outre un rôle nourricier, la fonction de réserve phagocytaire en cas d'inflammation.

Déjà Buchanan (8) et Schmitt (9) avaient montré le

rôle du leucocyte dans la coagulation du sang par production de fibrin-ferment et de fibrinogène.

Plus récemment Hankin (10), Kanthack et Hardy (11) avaient attribué des sécrétions aux leucocytes et créé la théorie des « alexines » ; après Ehrlich (12), ils voient, dans les granulations éosinophiles, des substances défensives sécrétées par les leucocytes, tandis que Büchner (13), Denys (14) attribuent ces sécrétions aux leucocytes les plus mobiles, et que Pfeiffer les assimile aux protéines protoplasmiques de Büchner (13) mises en liberté par la mort des leucocytes.

Mais on savait depuis 1832, époque où parut le mémoire de Hodgkin (15), décrivant une affection caractérisée par l'hypertrophie primitive de la rate et des ganglions lymphatiques, que le globule blanc pouvait être le siège d'une maladie. Barth et Donné, Bennett (16), Virchow (17) édifièrent l'anatomie pathologique et la symptomatologie de l'affection à laquelle Trousseau donna le nom d' « adénie ».

On sait qu'il y a une augmentation considérable des globules blancs ; mais l'étiologie et la pathogénie en sont encore obscures. Cette augmentation est-elle l'unique effet de leur non-destruction (Loëwitt) ? Est-elle due à une néoplasie infectante, à une affection parasitaire ? à une tuberculose ganglionnaire ? Autant de problèmes qu'a posés la clinique et que le laboratoire n'a pas résolus, malgré la constatation d'un bacille [Kelsch et Vaillard (18)], malgré la présence dans le sang de cellules qui normalement ne quittent pas la moelle des os : grands myélocytes mononucléaires chargés de granulations éosinophiles et myélocytes mononucléaires porteurs des granulations, neutrophiles,

lesquels, à l'inverse des polynucléaires neutrophiles sont dépourvus de mouvements amiboïdes. Mais, si l'on savait depuis longtemps que la leucocytémie s'accompagne d'hypertrophie des ganglions et de la rate, et de prolifération d'autres organes, c'est une notion relativement récente que ces organes sont tous riches en tissu lymphoïde, et qu'ils sont des centres de leucocytopoïèse. Cette exagération de fonction, symptôme, au même titre que l'albuminurie ou la toux, d'une affection probablement infectieuse, traduit à nos yeux la réaction d'un organisme qui se défend contre une infection générale et chronique d'emblée, et nous trouverons par la suite une confirmation de cette hypothèse dans cette remarque de M. Weil (19) que la mort des leucocytémiques est le plus souvent due à une complication infectieuse septicémique ou locale, qui nous paraît devoir se développer d'autant mieux que les leucocytes qui pourraient s'opposer à elle sont ou altérés, ou pris par la lutte contre l'ennemi existant déjà.

Nous n'envisagerons donc pas la leucocytémie comme un état morbide en soi, mais comme la viciation d'une réaction physiologique, sous une influence encore inconnue, et ne constituant l'état pathologique que par sa durée.

Ce qui nous autorise à porter une telle appréciation, c'est la constatation de l'hyperleucocytose chaque fois que l'organisme a eu un organe lésé, une fonction viciée, ou qu'il s'agit de protéger l'individu contre une atteinte quelconque : corps étranger ou poison, ainsi que nous le démontrerons au chapitre de nos expériences personnelles.

De la sorte, la leucocytose est toujours un phénomène physiologique, caractérisé par l'augmentation transitoire du nombre des leucocytes dans le sang, ce nombre variant de 10.000 à 70.000.

Ce nombre est trois ou quatre fois plus élevé que chez l'adulte dans les deux ou trois premiers jours de la vie (environ 18.000 par millimètre cube) ; puis, quand l'enfant a atteint son poids minimum et son chiffre normal de globules rouges, il tombe de 3.000 à 6.000, constitués en majeure partie par des lymphocytes.

Transporteur de vie, le leucocyte assure chez le jeune enfant la nutrition et l'accroissement des organes ; c'est pourquoi certaines infections présentent chez lui une exceptionnelle gravité, l'organisme ne pouvant faire à la fois les frais d'une leucocytose physiologique, ou d'accroissement, et d'une leucocytose pathologique, ou de défense. C'est ainsi que le bacille de Koch, respiré par un tout jeune enfant, au lieu de déterminer, comme chez l'adulte, une tuberculose à évolution lente, déterminera une méningite cérébrale, rapidement mortelle. C'est ainsi que, chez un enfant plus âgé, le même bacille se développera plus volontiers dans une articulation, si souvent traumatisée à cet âge, constituant une affection à évolution plus lente, à pronostic moins rapidement fatal, apanage de la seconde enfance. Du reste, ne trouvons-nous pas dans les travaux de Pasteur, Chamberland (20), sur la vaccination du charbon, la constatation expérimentale de notre assertion ? et M. Metschnikoff (21) nous montre aussi la vulnérabilité plus grande des jeunes rats blancs vis-à-vis du charbon que des rats adultes.

Pendant la période digestive, le nombre des leucocytes peut s'élever de 18 à 20 et même 40 % et en proportion directe de l'ingestion des albuminoïdes. Plus manifeste chez l'enfant que chez l'adulte, chez l'individu vigoureux que chez les débiles, cette leucocytose témoigne d'une bonne nutrition. On voit au contraire l'hypoleucocytose la remplacer dans l'abstinence et chez les sujets dont la nutrition est défectueuse.

Avec la menstruation, la grossesse, l'accouchement et la délivrance, la leucocytose est un phénomène constant, qui ne nous surprend pas puisqu'il s'agit ou de réparer une soustraction sanguine, ou d'assurer la vie plus intense non seulement pour la conservation de l'individu, mais pour la conservation de l'espèce.

A la période agonique, l'hyperleucocytose est encore notable, et il semblerait que par leur multiplication, leur activité, les globules blancs soient chargés d'éliminer, au moyen de la phagocytose, les déchets de l'organisme, pour continuer jusqu'à la fin la lutte contre la désintégration moléculaire des éléments anatomiques.

Puisque la leucocytose est soumise à de telles influences, elle sera aussi exagérée quand l'organisme aura à se défendre contre une infection ou un empoisonnement.

La saignée, qui donnait aux anciens un élément de diagnostic par l'étude de la « couenne inflammatoire », très augmentée dans les phlegmasies [Andral et Gavarret (22)], caractère essentiel de l'inflammation [Andral (23)], mais qui manque dans les fièvres typhoïdes, les « fièvres perverses » à pronostic fatal, leur fournissait en même

temps une arme thérapeutique excellente, car une forte soustraction sanguine ($1/35$ à $1/40$ du poids du corps) donne au sang un pouvoir bactéricide notable, qui assure une immunité d'autant plus marquée que les saignées ont été plus fréquentes [Essipov (24)]. Nous savons d'autre part que toute hémorrhagie est suivie au bout d'un quart d'heure d'une augmentation des cellules blanches, qui persiste quelques jours, après avoir atteint son maximum aux troisième et quatrième jours [Morel (25)]. Elle est aussi élevée, mais moins durable, si elle provient d'une hématomèse.

La leucocytopoièse des phlegmasies a surtout son origine dans les ganglions lymphatiques; celle de la leucémie participe de la rate et de la moelle osseuse, et l'augmentation de volume du foie et de la rate dans les pyrexies permet de penser que la leucocytose de ces deux groupes de maladies a une commune origine; de là, sans doute, sa durée plus longue, la guérison moins rapide.

Les espèces microbiennes qui provoquent la leucocytose la plus élevée sont celles qui réalisent le plus facilement les inflammations exsudatives ou suppuratives. Dans la pneumonie, l'augmentation de leucocytes est la règle, constituée surtout par la polynucléose [Heim (26), Hayem (27), Pée (28), Tschistovitch (29)]; l'hypoleucocytose est l'indice d'un pronostic fatal [Kidodze (30)]. C'est pourquoi, en injectant le sérum anti-diphtérique, à titre de « stimuline », à des pneumoniques, M. Talamon (31) a pu augmenter chez eux la leucocytose et obtenir un chiffre de guérisons supérieur à celui du traitement banal.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, le sang des veïn-

touses appliqué sur la région enflammée (genou) donne naissance à une couenne plus blanche et plus solide que celle qui provient de la circulation générale [Bouillaud (32)].

Dans l'érysipèle, la leucocytose suit la courbe thermique; on observe, à la défervescence, l'éosinophilie et la diminution des polynucléaires [Chantemesse et Rey (33), Rey (34)].

Dans la diphtérie, au contraire, la polynucléose domine et est d'autant plus considérable que la guérison est plus probable [Besredka (35)]; sa persistance, après la chute des membranes, doit faire redouter une complication [Heim (26)].

La leucocytose de la variole, de la rougeole, de la fièvre typhoïde, de la granule est tout à fait passagère; elle persiste avec la rougeole et la variole si ces affections ont un caractère de gravité; et dans cette dernière on observe de la mononucléose, sauf en cas de complication, d'association ou de variole d'enfant [Courmont et Montagnard (36)]; si la mort survient, l'absence des polynucléaires et la mononucléose abondante coïncident avec une altération de la moelle des os [Courmont et Montagnard (37)].

Ces leucocytoses sont essentiellement transitoires; mais on observe l'augmentation des cellules blanches dans le cancer (Hayem) dont elle peut être un signe précoce; déjà Velpeau, Bouillaud, Broca, Follin, Cruveilhier avaient vu des altérations du sang et, le premier, Ollier y avait reconnu les globules du pus.

Les éosinophiles, augmentés dans le sang, se retrouvent en abondance dans les crachats des asthmatiques.

Dans la cachexie adénoïdienne, Lichtwitz et Sabrazès (38) ont noté une augmentation des lymphocytes, des éosinophiles et des grands mononucléaires, avec une diminution des polynucléaires neutrophiles; la formule hématologique redevient normale après l'opération.

Au début de l'accès de fièvre intermittente, il se produit une crise leucocytaire avec augmentation des lymphocytes, et, à un degré moindre, des éosinophiles et des grands mononucléaires; au bout d'un quart d'heure, la lymphocytose persiste, les mononucléaires sont devenus très rares, ayant absorbé les hématozoaires et s'étant transportés dans les lymphatiques, le foie et la rate.

Dans l'anémie, qu'elle soit chlorotique, toxique, due à l'oxyde de carbone, à une infection, au paludisme, outre que les hématies sont altérées, les leucocytes sont granuleux, vacuolaires, dégénérés, dépourvus d'énergie motrice. La chlorose, même fébrile, est peut-être la seule affection où, à moins de complications inflammatoires, on n'observe pas d'hyperleucocytose.

L'hyperleucocytose est encore consécutive à l'injection d'un poison végétal (abrine, ricine), bactérien (toxine diphtérique ou tétanique), ou animal proprement dit (toxine du *Naja tripudians*). Elle est progressive, régulière et constante chez l'animal en vaccination; chez l'animal vacciné, elle est peu accusée; mais le nombre des globules blancs dépasse toujours la moyenne. Chez l'animal témoin, au contraire, l'hyperleucocytose primitive est brusquement suivie d'hypoleucocytose; et, à la mort, le chiffre des globules s'est considérablement augmenté. Si la dose injectée est sûrement mortelle, l'hyper-

leucocytose ne fait suite à l'hypoleucocytose initiale que si l'animal survit au moins vingt heures [Chatenay (39)].

Faut-il voir dans la leucocytose la longévité pathologique des polynucléaires (Biéganski) ? Ou bien doit-on admettre avec Malassez et Vignal, Werigo, MM. Richet et Héricourt, qu'il y a d'abord et toujours de l'hypoleucocytose constituant une première phase du phénomène, consacrée au transport des corps solides par les leucocytes dans les organes ; puis, que la génération de nouveaux leucocytes produit la leucocytose ? La question nous semble résolue par les recherches de MM. Demoor, Massart et M^{lle} Everard (4), qui ont montré que l'abaissement du nombre des leucocytes circulants, notamment des leucocytes à noyau polymorphe compact, est la règle à la suite d'injection de cultures microbiennes vivantes ou mortes. Si l'animal résiste, à cette phase d'hypoleucocytose fait suite une phase d'hyperleucocytose où on observe surtout des globules à noyau polymorphe, compact et à protoplasme granuleux. Si l'animal succombe rapidement, l'hyperleucocytose manque complètement ; mais, si elle n'arrive qu'à la longue, il se produit une série d'oscillations dans l'intensité de la leucocytose. Plus le microbe est virulent, plus intense est la réaction leucocytaire. Si l'animal est vacciné, l'hypoleucocytose initiale est moins accentuée ; mais la leucocytose consécutive est plus grande que chez un animal neuf.

Ainsi, sous l'influence de l'acide arsénieux, M. Metschnikoff a observé, chez le lapin, l'hypoleucocytose dans les cas mortels, l'hyperleucocytose chez les animaux mithridatisés.

Pour Schulze, le nombre des leucocytes reste invariable ; mais tandis qu'ils abondent dans les vaisseaux centraux, on n'en trouve plus beaucoup à la périphérie ; cette hypothèse paraît aussi invraisemblable que celle de Röhmer et Büchner qui admettent une hyperproduction immédiate des leucocytes, alors qu'on observe surtout la polynucléose, forme adulte.

Loëvitt admet la leucolyse, que M. Stassano (40) démontre, et il croit que le remplacement immédiat des globules est la cause de la leucocytose.

L'opinion de M. Metschnikoff est que les leucocytes, repoussés d'abord par les substances d'attaque, vont se cacher dans les capillaires des poumons et du foie ; puis, la chimiotaxie devenant positive, les leucocytes adultes (polynucléaires) accourent des organes hématopoiétiques, où ils étaient en réserve [Besredka (41)].

Pour Werigo la chimiotaxie, toujours positive, est seulement exagérée chez les animaux vaccinés.

Mais, dans tous les cas, il faut pour assurer le renouvellement ininterrompu des leucocytes, une réaction des organes leucocytaires : on voit, en effet, dans les infections, la moelle des os reprendre le caractère fœtal [Roger (42)], et cette réaction n'a pas lieu si l'attaque est faible, ou si la défense manque d'énergie ; elle se produit en même temps que prolifèrent les leucocytes et les cellules fixes sur le lieu même de l'inflammation.

En résumé, « l'inflammation doit être envisagée dans son ensemble comme une réaction phagocytaire de l'organisme contre les agents irritatifs, réaction qui tantôt s'accomplit par les phagocytes mobiles seuls, tantôt avec le con-

cours des phagocytes vasculaires, ou celui du système nerveux » [Mestschnikoff (43)].

Le phénomène de la « chimiotaxie », qui explique l'hypo et l'hyperleucocytose, observé d'abord par Stahl (44), décrit par Pfeffer (45), constituait en réalité la base de la *théorie de l'attraction* où Haller, Prochaska voyaient dans une action purement dynamique la cause de l'hyperémie et de l'exsudation.

Mais la constatation de « l'existence d'un instinct rudimentaire » chez les bactériacées est due à M. Miquel (46), et la première expérience instituée est celle de Peckelharing (d'Utrecht) (47) à laquelle on ne prête pas grande attention, jusqu'à l'apparition du mémoire de MM. Massart et Bordet (48) qui montrent que les leucocytes ont une véritable sensibilité qui les rapproche des êtres cellulaires à vie indépendante (amibes, infusoires).

Peckelharing avait montré que les microbes sécrètent des substances solubles qui attirent les leucocytes ; MM. Massart et Bordet montrèrent que toutes les cultures ne sont pas chimiotactiques au même degré, et qu'elles partagent ces propriétés avec les produits d'excrétion des bactéries.

Le leucocyte n'a donc pas simplement une sensibilité tactile, mais aussi une sensibilité chimique qui se manifeste encore vis-à-vis des produits de désassimilation des cellules lésées et des déchets de la nutrition normale.

Ces sensibilités disparaissent si le leucocyte est soumis à l'anesthésie (chloral, chloroforme, cocaïne) ; s'exaltent au contraire chez les animaux réfractaires à certains microbes ; et même chez certains individus. M. Gabritchevsky

a constaté de la sorte, chez le lapin, le caractère individuel très prononcé de la résistance à l'infection (49).

En résumé, les microbes et les produits qu'ils élaborent sont, même en minime quantité, des excitants spécifiques des leucocytes qu'ils attirent à distance.

Si certaines substances ont très manifestement une chimiotaxie négative (jéquurity, acide lactique), la plupart ont un effet positif; et d'abord l'oxygène, puis les sécrétions des microbes vivants, les protéines contenues dans les cadavres des microbes [Büchner (43)] et les substances provenant des cellules des tissus; moins ces substances sont virulentes, plus les microbes attirent les leucocytes; il y a donc des substances spéciales chimiotactiques, et qui ne sont pas identiques aux substances toxiques [Marsart (50)], exception faite pour le bacille de la diphtérie, dont le pouvoir chimiotactique est d'autant plus accusé qu'il est plus virulent.

Le pouvoir chimiotactique des cellules blanches ne peut s'exercer qu'à la condition qu'elles aient une excessive mobilité; nous savons que les leucocytes sont au point de vue biologique dans un perpétuel mouvement, comme ils sont au point de vue chimique dans un perpétuel devenir.

L'irritabilité du leucocyte, c'est-à-dire sa réaction spéciale sous l'influence d'une excitation mécanique, physique ou chimique est la manifestation apparente d'une énergie accumulée et latente. Elle se manifeste par la production des « mouvements amiboïdes », observés pour la première fois (1846) par Wharton Jones (51).

Mais ce n'est pas seulement dans l'intérieur des vais-

seaux que s'exécutent ces mouvements; le leucocyte, grâce à eux, franchit la paroi vasculaire à la faveur d'un ralentissement de la circulation; point n'est besoin d'une altération vasculaire, comme le croient Arnold (52), Recklinghausen, M. Bouchard; elle est peut-être un phénomène secondaire, mais non obligé de l'inflammation.

Nous croyons avec Recklinghausen (53), Binz (54), M. Ranvier (55) qu'il s'agit d'un phénomène essentiellement actif, favorisé par la suroxygénation du sang et le ralentissement de la circulation, d'autant mieux que les « cellules migratrices » sont surtout les polynucléaires, tandis que le rôle des grands mononucléaires est plus restreint, et celui des lymphocytes, trop jeunes, et des vieux leucocytes est tout à fait effacé, dépourvus qu'ils sont de mobilité; et encore parce que le phénomène est entravé si l'on détruit la mobilité des leucocytes.

Cette issue des cellules blanches hors des vaisseaux, observée déjà par Döllinger (1819), Müller (1824), a été décrite pour la première fois par Dujardin (1824) (56), puis par Cohnheim (1866) (57), qui créa, pour la désigner, le mot de « diapédèse ». Il montra toute la portée de l'observation de ses devanciers et de même qu'après avoir ruiné la théorie des blastèmes de Robin, Virchow avait exagéré l'importance des cellules fixes dans la genèse de l'inflammation, il exagéra à son tour l'importance du rôle des cellules migratrices.

Mais, une fois sortis des vaisseaux et attirés en un point de l'organisme, les leucocytes ont une fonction à remplir, qui est l'englobement des corps étrangers et leur destruction [Metschnikoff (58)]; ils englobent et tuent les microbes,

« en les traitant de la même manière que les amibes qui se nourrissent d'oscillaires ou d'autres algues » [Metschnikoff (59)], et cet auteur considère la réaction leucocytaire « comme pronostic de l'effet des bactériidies inoculées sur l'organisme ». A ce phénomène il a donné le nom de « phagocytose », aux cellules celui de « phagocytes ».

Le rôle phagocytaire n'est dévolu qu'à deux espèces de cellules : les *microphages*, leucocytes en circulation ; les *macrophages*, cellules fixes du tissu conjonctif, cellules épithélioïdes des alvéoles pulmonaires. A ce système défensif s'ajoutent, chez les Vertébrés, la rate, la moelle des os, les ganglions lymphatiques, et encore, dans les endroits exposés aux agressions microbiennes : les amygdales pour la bouche, les plaques de Peyer pour l'intestin, l'épithélium de revêtement pour les bronches. Ces points, toujours encombrés de microbes, sont le siège d'une active phagocytose ; ils s'hypertrophient quand la lutte est intense ; mais quand les phagocytes refusent de digérer les microbes, ont « la dyspepsie », l'infection est constituée [Metschnikoff (60)], ainsi que l'a observé M. Tschistovitch (61) pour le choléra des poules.

Les gros macrophages du poumon (cellules à poussière, Mastzellen, Staubzellen) reconnaissent, plutôt qu'une origine épithéliale (Virchow) une origine leucocytaire, (Salviansky) ou du moins mixte (Schottelius, Arnold), et tant qu'ils ne sont que de petits macrophages, sans fonction phagocytaire, ils trouvent dans le poumon un lieu propice à leur développement. Dans cet organe, le leucocyte s'oppose à l'invasion tuberculeuse par la constitution

de la cellule géante qui sert à l'édification du tubercule [Pawlowski (62), Cornil (63)].

Après une inoculation, les microphages (polynucléaires) arrivent les premiers, puis ils sont soutenus et remplacés dans la lutte par les macrophages (mononucléaires), à tel point qu'après quarante-huit heures, on ne trouve plus de bactériidies libres ; mais toutes sont englobées par les leucocytes et dégénérées [Metschnikoff (64)] ; et elles sont englobées vivantes [Lubarsch (65)], car le phénomène est beaucoup plus rapide que s'il avait fallu attendre leur mort [Lubarsch (66)].

De même, les spirilles vivants d'Obermeier sont rassemblés dans la rate avant la crise de fièvre récurrente et y sont englobés par les microphages ; chez les singes dératés, ils sont libres dans le sang [Soudakewitch (97)] : la leucocytopoièse faisant défaut, la phagocytose ne s'exerce plus, ainsi que le montre aussi l'infection par le charbon des chiens splénectomisés [Bardach (68)], qui eussent bien supporté l'une ou l'autre opération.

Dans la rate encore on trouve, chez les oiseaux atteints de malaria, d'énormes macrophages ayant englobé les hématies et les parasites [Danilewsky (69)].

Dans tous les processus bactériens, la rate et le foie sont le siège d'une grande hyperémie et renferment des microbes, des hématies, des leucocytes en grand nombre. C'est pourquoi la splénectomie est un obstacle insurmontable à la réalisation de l'immunité artificielle, à moins de s'adresser à des sujets jeunes chez qui les ganglions et la moelle des os assurent la suppléance.

Les bacilles tuberculeux injectés s'arrêtent dans les

capillaires du foie et de la rate [Cornil (63)], dont les cellules prolifèrent en même temps que les leucocytes et toutes les cellules migratrices, qui se bourrent de bacilles [Yersin (70)] ; et dans une infection mortelle, alors que les leucocytes sont impuissants à soutenir la lutte, ils sont soutenus par les macrophages des organes parenchymateux, tels que la rate et le foie [Metschnikoff (71)].

La pénétration de spores pathogènes dans un organisme réfractaire est aussitôt suivie de leur englobement ; mais elles germent si la vitalité des leucocytes diminue et deviennent la proie de nouveaux phagocytes [Trapeznikoff (72)].

Si le microbe se généralise, comme celui de la pneumonie chez le lapin et la souris, l'absence de réaction locale coïncide avec la mort par septicémie aiguë. Mais chez un animal résistant, tel l'homme, la localisation microbienne dans le poumon crée un foyer d'appel qui permet à l'organisme de sortir victorieux de la lutte ; et si quelques cocci sont retrouvés dans le sang ou les organes, ils y ont aussitôt détruits par les macrophages [Gamaleia (73)]. Si M. Netter a pu observer la généralisation microbienne, suivie de mort, c'est qu'il s'agissait de l'organisme d'un enfant de cinq jours, que l'absence de réaction locale rendait comparable à celui de la souris ou du lapin, vis-à-vis du pneumocoque.

La propriété chimiotactique positive de l'actinomyces provoque une abondante prolifération des leucocytes qui se transforment rapidement en cellules épithélioïdes [Pawlowski et Maksutoff (74)].

Mais, si c'est par la voie sanguine que les microbes

pénètrent dans l'organisme, on constate au bout de peu de temps leur disparition [Wyssokowitsch (75)] sans que l'on puisse incriminer aucun émonctoire, à moins d'une lésion urinaire ou intestinale [Janet (76)], et si M. Wyssokowitsch n'a pas constaté leur présence dans les leucocytes, Banti (77) les a vus quitter la circulation et s'accumuler dans les capillaires où ils deviennent la proie des phagocytes, et M. Calmette (78) a observé un fait analogue pour le bacille pesteux inoculé à des animaux sensibles. M. Wyssokowitsch les a constatés dans les capillaires de la rate, du foie, de la moelle des os. Ils ne se localisent en un point qu'à la suite d'une lésion nerveuse [Charrin et Ruffer (79), Charrin (80), Hermann (81), Roger (82), Féré (83)], ou traumatique [Nocard et Roux (84)].

De même, la filtration des éléments étrangers se fera au niveau du placenta maternel comme dans le foie ou la rate qui ne les laissera aller jusqu'au fœtus que s'il est lui-même lésé [Malvoz (85)] peut-être à cause de la virulence des bactéries injectées à la mère [Wolff (86)]; car M. Chauveau n'a jamais constaté le passage du charbon de la mère au fœtus chez la brebis pleine; de telle sorte qu'on doit admettre une hémorrhagie placentaire pour l'explication des résultats de Strauss (86 bis) et de Chamberland (20).

En résumé, le leucocyte purge l'organisme des microbes qui peuvent l'infecter et il suffit à protéger les tissus qui restent sains.

Critique de l'immunité.

De ce long examen historique, nous pouvons retenir que le leucocyte possède les propriétés biologiques suivantes :

- 1° Formation des globules rouges ;
- 2° Apport d'oxygène indispensable aux leucocytes, et aux échanges nutritifs des éléments cellulaires ;
- 3° Mise en liberté, à sa mort, de substances albuminoïdes, de glycogène, de lécithine, etc.
- 4° Production du fibrin-ferment ;
- 5° Production du fibrinogène ;
- 6° Sécrétion de substances bactéricides, atténuantes ou antitoxiques.
- 7° Prolifération sous l'influence de nombreuses causes ;
- 8° Pouvoir chimiotactique ;
- 9° Pouvoir diapédétique ;
- 10° Pouvoir phagocytaire.

L'ensemble de ces propriétés permet de lui attribuer un rôle dans la lutte de l'organisme contre les infections.

Il faudrait établir pour chaque maladie, et à chacune de ses périodes, une courbe leucocytaire ; on s'assurerait peut-être ainsi que la polynucléose traduit le degré et indi-

que le pronostic de la maladie ; mais l'étude des diverses variétés de leucocytes est à peine ébauchée, et celle des éosinophiles réserve peut-être la solution de problèmes pathogéniques.

Quoiqu'il en soit, par la constance de sa présence en tous lieux, tantôt migrant, tantôt s'arrêtant, le leucocyte paraît dominer les phénomènes de la nutrition physiologique et assurer le processus d'élimination des substances délétères introduites dans l'organisme ; n'absorbant pas tout sans exception, il choisit ; mais il arrive par l'habitude à assimiler les substances qu'il évitait d'abord, ce qui réalise la condition de l'immunité acquise.

De telle sorte que la prédisposition à l'infection, si elle n'est pas due à l'absence de réaction des organes lymphoïdes, est due à la rétention, dans les vaisseaux, des leucocytes retenus par une substance dont le pouvoir chimiotactique positif est plus marqué, ou bien à l'action négativement chimiotactique des substances injectées, ou encore à la suppression de l'irritabilité leucocytaire.

La thérapeutique par les toniques et les amers, qui augmentent le nombre des leucocytes, accroît la résistance à l'infection ; et l'expérimentation nous explique le mode d'action d'un procédé encore fort en honneur ; de même les essences à odeur forte de fruits et de racines, les corps volatils de la série grasse ; tandis que l'alcool amène plutôt de l'hypoleucocytose. L'ingestion d'extrait de thymus, de rate, de moelle osseuse exagère la leucocytopoïèse, tandis que cette fonction n'est pas influencée par ceux de reins, de foie, de corps thyroïde ; nous comprenons alors l'action de ces substances, celle de l'opothérapie en général. De

même l'abondance de la leucocytose explique l'effet curateur des abcès de fixation dans les affections où il est nécessaire d'activer la leucocytose et la phagocytose.

L'étude de ces modes thérapeutiques d'abord empiriques, récemment entrés dans la phase expérimentale, nous montre que les propriétés bactéricides, atténuantes ou antitoxiques des sérums [Ogata et Jasuhara (87)], ne peuvent s'expliquer que par une action chimiotactique positive et renforcement de l'action leucocytaire [Metschnikoff et Roux (88), Roudenko (89)].

C'est ainsi que la lymphe du poisson n'a ni propriétés bactéricides, ni propriétés atténuantes, et cependant les poissons téléostéens résistent à la bactériémie charbonneuse par le processus phagocytaire [A. Mesnil (90)].

A la condition qu'il n'y ait pas une septicémie aiguë, dans quel cas tout effort serait vain, la guérison de l'organisme infecté a lieu par deux processus différents dans leur conséquence, identiques dans l'acte qui leur a donné naissance. Si la lésion est locale, la leucocytose intense et la phagocytose active, la guérison est rapide. La chronicité caractérisera la maladie si, au contraire, la leucocytose est peu accusée, ou si l'affection est généralisée. Et de même que la pneumonie peut servir d'exemple au premier cas, on peut choisir, pour le second, la malaria et la tuberculose.

La guérison de la maladie, c'est-à-dire l'établissement de l'état réfractaire, ne consiste donc pas dans la neutralisation ou l'atténuation médicamenteuse des substances pathogènes ; elle est l'effort, naturel ou provoqué, de chaque cellule vers la *restitutio ad integrum*, et nous savons

que ce sont précisément les leucocytes qui sont les « balayeurs de l'économie ».

On pouvait voir dans le phénomène de Pfeiffer un argument en faveur de la théorie bactéricide des humeurs ; mais la destruction extra-cellulaire des microbes est la manifestation du pouvoir bactéricide du liquide issu des globules blancs désagrégés pendant la phagolyse, mais non des leucocytes vivants, et une phagocytose intense débarrasse finalement l'organisme [Metschnikoff (91)]. En outre on peut avec du sérum neuf, limpide, ne contenant aucune cellule, obtenir de la façon la plus complète le phénomène de Pfeiffer [J. Bordet (92)].

Avec la théorie des alexocytes, Hankin a cherché à concilier la théorie bactéricide et la théorie phagocytaire ; Büchner a même attribué un rôle aux leucocytes dans la genèse de la matière bactéricide qu'ils laisseraient diffuser après leur mort, et retiendraient normalement pendant la vie [Bordet (93)].

Le virus, capturé par les phagocytes, est transporté par eux dans les organes internes où il s'accumule, et le sang dont on a diminué, *pendant la vie* et dans l'organisme, la proportion des leucocytes est moins bactéricide que le sang pourvu de tous ses éléments leucocytaires, de même que le sérum séparé des éléments cellulaires. *In vitro*, le sérum est plus bactéricide, car il renferme les produits issus des leucocytes morts (Metschnikoff), et ce fait indique la part importante des leucocytes dans la possession des substances préventives.

L'étude de ce phénomène nous oblige à chercher ailleurs la solution du problème de l'immunité. Nous savons

qu'il existe un parallélisme manifeste entre la résistance de l'animal et l'activité de ses phagocytes. « Les forces bactéricides de l'organisme résident dans les phagocytes, et non dans les humeurs (Metschnikoff). » Expérimentant avec le choléra des lapins, M. Metschnikoff a vu que le sérum préventif n'agit qu'en stimulant les phagocytes ; il les rend moins sensibles aux toxines microbiennes, et les excite dans leur lutte contre les bactéries (93).

Nous croyons qu'il faut voir dans toute action thérapeutique, et, en particulier, dans la sérothérapie, un excitant de la phagocytose. Le sérum établit une chimiotaxie positive des leucocytes vis-à-vis de telle sécrétion microbienne ; puis, agissant comme « stimuline », il excite la leucocytose, consécutivement la phagocytose, soit que, comme pour la diphtérie, on doive l'injecter à haute dose et peu souvent [Roux (95)], soit que, comme pour la peste, on doive l'injecter à doses filées et fréquemment renouvelées [Calmette (95)].

Il semble, du reste, surtout après les recherches de M. le docteur Talamon (34), que l'on ne doive admettre qu'avec les plus grandes réserves la spécificité des sérums thérapeutiques. Leur pouvoir excito-phagocytaire est, au contraire, de plus en plus généralement admis et d'accord avec ce que l'on sait (sérum antipesteux) [Calmette (95)] de l'opposition entre le pouvoir préventif et le pouvoir thérapeutique ; car ils n'exercent leur pouvoir chimiotactique que vis-à-vis de microbes ayant une résistance moindre que le microbe même qu'ils sont destinés à combattre.

De telle sorte qu'on peut dire, que, s'il y a des sérums

thérapeutiques, qui excitent la phagocytose, il n'y en a pas de préventifs : ce sont des cultures atténuées préventives, dont le mode d'action est analogue à celui de la vaccination jennérienne, et il faut attribuer les succès qu'on croit leur devoir, surtout au redoublement de précautions hygiéniques et de soins antiseptiques. Le sérum curateur serait celui qui, s'opposant à une infection, serait capable d'exagérer le chimiotoxisme et la leucocytose au point de lutter contre le pneumocoque aussi bien que le bacille de la tuberculose, contre le bacille de la diphtérie aussi bien que contre celui du tétanos, avec des quantités variables avec le microbe et le poids du corps.

L'éducation des leucocytes à se diriger vers les microbes virulents qui les repoussaient au début constitue la vaccination [Massart (50)] et explique l'immunité (60). Que l'animal soit vacciné ou naturellement réfractaire, il succombe à une infection, comme la poule réfrigérée succombe au charbon (Pasteur), si les leucocytes ont perdu toute mobilité, toute énergie, par abaissement de la température centrale ou administration de chloral, morphine, cocaïne [Wagner (96)]. Il faut donc, à tout prix, exciter les propriétés motrices du leucocyte.

Le rôle de cette cellule domine l'immunité acquise.

En est-il de même dans l'immunité naturelle ?

Nous avons, à cet effet, institué les expériences qui forment la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Immunité du lapin et du cobaye vis-à-vis de l'atropine, et du cobaye vis-à-vis de la strychnine.

« Tout ce qui impressionne, surtout d'une façon durable, l'activité nutritive des cellules peut modifier la composition chimique des humeurs. L'état antitoxique et, surtout, l'état bactéricide des humeurs étant liés à leur composition chimique, le changement de l'activité nutritive des cellules pourra exercer une influence sur la réceptivité ou la résistance aux maladies infectieuses comme aussi sur la gravité ou la durée de ces maladies. » [Bouchard (97)].

Sans doute, la résistance à la maladie infectieuse peut être accrue par l'introduction de certaines substances dans l'organisme ; mais il ne nous semble pas que la conclusion s'impose d'attribuer cette résistance à une propriété bactéricide plus accusée. Ce serait avancer que l'action d'un sérum préventif ou curateur est due à ses propriétés

antitoxiques ou bactéricides plutôt qu'à sa qualité de stimulant de la phagocytose.

Dans l'empoisonnement expérimental par le mercure, M. Stassano (98) a montré que l'accumulation du toxique avait lieu dans les tissus les plus vascularisés (rate, foie, moelle des os, reins, poumons, peau, muscles) et spécialement dans les parois vasculaires, qui ont la même origine embryogénique que les leucocytes et possèdent ainsi un rôle d'absorption, ou un rôle d'arrêt, et que cette fixation s'opérait par l'intermédiaire du noyau (99).

D'autre part, c'est dans les polynucléaires et dans les grands mononucléaires que Kobert (de Dorpat) a retrouvé le fer soluble qu'il injectait dans le sang des lapins, et que MM. Metschnikoff, Besredka ont retrouvé dans les leucocytes l'acide arsénieux injecté dans les mêmes conditions.

Enfin, les expériences de MM. Arnozan et Montel (100) nous montrent que l'absorption des médicaments est autre chose qu'un phénomène de solubilité, d'osmose ou d'isotonie ; le mécanisme d'absorption des substances médicamenteuses paraît analogue à celui de la phagocytose. Avec le calomel en solution huileuse et le salicylate de soude en solution aqueuse, ces auteurs ont constaté que les leucocytes se chargeaient de granulations constituées par de petits amas de ces substances, et que les leucocytes étaient d'abord accourus en masse au foyer de l'injection — pratiquée avec toutes les conditions d'asepsie — ; l'organisme ne se laissant pas envahir comme un bouillon de culture par les micro-organismes, mais accumulant les obstacles au point d'inoculation.

Il nous a paru intéressant de rechercher comment se

comportaient les leucocytes chez les animaux qui présentaient, vis-à-vis de certaines substances, une immunité tout à fait spéciale. C'est ainsi que la parfaite tolérance, par un organisme, de doses de poison, qui eussent été toxiques d'emblée, nous parut un fait absolument comparable à la tolérance, par des organismes naturellement réfractaires, de doses d'un poison qui auraient été mortelles pour un autre animal d'un poids à peu près égal.

Que le leucocyte prenne la substance nocive pour former avec elle une combinaison stable, ou donner naissance à un phénomène d'affinité, d'adhérence spéciale, comme une teinture; qu'il ne soit que le vecteur de cette substance qu'il transporterait dans d'autres organes, l'insensibilité de l'organisme réfractaire à l'action physiologique de cette substance permet d'émettre les hypothèses suivantes: elle ne s'élimine que peu à peu, qu'elle soit dans les leucocytes en circulation, ou dans ceux réfugiés dans les organes internes; ou bien elle est neutralisée d'emblée.

Nos expériences nous ont permis de voir qu'il ne s'agit pas d'une neutralisation, puisque cette substance, injectée à un animal sensible, après avoir passé par un organisme réfractaire, montre la parfaite conservation de son action physiologique.

En étudiant la strychnine, nous avons pu nous convaincre que les chiffres tenus jusqu'à présent comme indiquant la dose maxima que peut supporter le cobaye étaient inférieurs à ceux de la dose qu'on peut impunément lui administrer. Nos recherches nous ont permis d'établir que le coq qui passait pour l'animal le plus réfractaire, à l'action de la strychnine, puisqu'on peut lui en injecter

0 gr. 002 par kilogramme, soit 0 gr. 00076 à un coq de 380 gr. [Nothnagel et Rossbach (101)], ne peut plus conserver ce privilège. Nous avons pu injecter, en effet, à des cobayes de 700 gr. des doses de 0 gr. 004 c'est-à-dire 0 gr. 00571 par kilogr. ; soit une dose trois fois plus forte que celle du coq.

Mais, dans le cours de nos expériences, nous avons eu connaissance d'un travail de M. E. Osterwald (102) dont les résultats sont absolument d'accord avec nos propres conclusions ; c'est pourquoi nous nous dispenserons d'insister sur ce sujet.

De même pour l'atropine, nous avons pu, sans inconvénient, en injecter 0 gr. 15 aux cobayes de 700 gr.

Bien entendu, les phénomènes toxiques étaient beaucoup plus intenses avec ces doses énormes d'alcaloïdes ; mais toujours nos animaux les ont supportées, et d'autant plus facilement que leur poids était plus élevé.

Rétention des substances toxiques dans les leucocytes.

C'est au cobaye que nous avons injecté la strychnine ; pour l'atropine, nous nous sommes adressé au cobaye et au lapin.

MANUEL OPÉRATOIRE

Avant que l'animal eût éliminé aucune partie du poison par vomissement, diarrhée ou par l'urine, c'est-à-dire une demi-heure après l'injection : quand il s'agissait d'un cobaye, nous le sacrifions ; quand c'était un lapin, nous faisons une prise de sang.

Nous mélangions la quantité de sang qui s'écoulait à un centimètre cube d'eau tenant en dissolution 0 gr. 002 de bioxalate de potasse ; puis, pendant deux heures, le sang, rendu incoagulable, était centrifugé.

Pour donner à nos expériences toutes les garanties d'exactitude désirables, nous aurions voulu un centrifugeur dans lequel les tubes cylindriques ordinaires eussent été modifiés comme suit ;

Etant donnée la hauteur différente qu'atteint chaque élément du sang centrifugé, hauteur constante pour chaque élément, il eût fallu faire au tube un étranglement siégeant au niveau supérieur de la couche des hématies, puis un deuxième étranglement situé à quelques millimètres au-dessus, limitant ainsi un petit renflement qui eût contenu les leucocytes ; enfin, la partie supérieure à cet étranglement renfermerait le sérum. Une telle disposition aurait permis d'avoir les éléments du sang sans mélange, et de les maintenir absolument isolés pendant l'extraction ; même, si elle était tardivement faite, de supprimer toute chance de diffusion de la substance active.

A défaut de ce dispositif, et ne pouvant non plus congeler le sang centrifugé de façon à obtenir, en le brisant, une section nette qui aurait parfaitement isolé les diverses couches du sang, que la chaleur aurait ramenées à l'état liquide, nous avons eu recours à une pipette à extrémité longue et capillaire, fermée au petit bout, et que le simple contact du tube du centrifugeur suffisait à briser lorsque nous l'introduisions brusquement jusqu'au fond de ce tube. Nous aspirions successivement dans chaque tube la couche supérieure de sérum, au moyen d'une seringue ou d'une pipette ordinaire, ne nous arrêtant que quand 2 ou 3 millimètres seulement surmontaient la couche des leucocytes.

Puis, notre pipette étant brusquement introduite au fond du tube, nous aspirions lentement la couche d'hématies déposée à sa partie inférieure, jusqu'à ce que cette couche n'eût plus que 2 à 3 millimètres de hauteur ; et la

pipette était aussi brusquement retirée qu'elle avait été introduite.

De la sorte, il ne restait dans notre tube que la totalité des leucocytes, mélangés à une faible quantité d'hématies et de sérum.

OBSERVATIONS

Nous nous contenterons de reproduire deux de nos observations ayant trait à chacune des substances expérimentées.

Atropine

Prenant un animal chez qui l'action de l'atropine se manifeste très rapidement et très évidemment, nous lui injectons les divers éléments de ce sang. Nous nous sommes adressé au chat. Après nous être assuré de l'état linéaire de sa pupille, de sa réaction à la lumière, nous injectons sous la peau du ventre une égale quantité de chaque élément du sang.

Observation I. — A 3 h. 43, nous injectons 0 gr. 10 de sulfate d'atropine sous la peau d'un lapin de 1792 gr.

Après une heure, nous retirons 17 grammes de sang par la veine jugulaire externe. L'animal n'avait encore présenté aucun phénomène d'intoxication ; ce n'est que tard dans la soirée et le lendemain qu'il a eu de la diarrhée.

Une baguette de verre, trempée successivement dans les éléments isolés du sang et mise sur l'œil d'un chat, ne provoque pas de phénomène local.

A ce chat, qui pèse 702 gr., nous injectons 1 cmc. d'hématies. Au bout de 10 minutes, la pupille devenue lancéolaire, ne réagit que faiblement à la lumière et ne devient pas linéaire.

A un autre chat, de 650 gr., 1 cmc. de sérum provoque les mêmes phénomènes.

Enfin, l'injection de 1 cmc. de leucocytes à un troisième chat, de 725 gr., provoque chez lui de la photophobie très manifeste après 8 minutes, ainsi que la dilatation pupillaire maxima, l'iris étant réduit à un cercle très étroit. Au bout d'un quart d'heure, il se précipite vers du lait mis à sa portée, mais refuse de manger. Les efforts pour boire sont très grands et traduisent la dysphagie. La photophobie s'accroît ; la pupille toujours très dilatée, arrondie, ne diminue pas sous l'influence de la lumière. La membrane clignotante recouvre presque toute la surface pupillaire, et sa présence produit du strabisme divergent. Le lendemain soir, la pupille a repris sa forme normale ; mais la diarrhée s'est établie et persiste durant 48 heures.

Observation II. — Après injection sous-cutanée de quinze centigrammes de sulfate d'atropine à un cobaye mâle de 702 grammes, nous sacrifions l'animal au bout d'une demi-heure, par section des veines du cou.

L'animal, qui a présenté des phénomènes d'ivresse, de prostration, n'a eu cependant ni vomissement, ni diarrhée, ni émission d'urine.

Nous recueillons ainsi 18 gr. de sang.

L'injection, à un chat de 708 gr., de 3 cmc. 5 de globules rouges sous la peau de l'abdomen provoque seulement une légère modification oculaire ; sa pupille devient lancéolaire au bout de dix minutes ; mais il ne se produit aucun autre phénomène d'ordre général.

Le chat qui a reçu 3 cmc. de sérum, et qui pèse 627 gr. présente les mêmes modifications pupillaires, un peu plus nettes peut-être, mais tout aussi fugaces.

Quant à celui du poids de 680 gr., qui a reçu une égale quan-

tité de globules blancs, on le voit, au bout de quatre minutes, être agité, inquiet, rechercher les endroits obscurs. Après 12 minutes, il titube, chancelle, comme s'il était ivre. Ses pupilles sont absolument rondes. Au bout de 15 minutes, elles sont presque entièrement recouvertes par la membrane clignotante qui ne permet à leur partie externe qu'une très petite ouverture, de telle sorte que l'animal présente du strabisme divergent. L'iris ne forme autour de la pupille qu'un très petit liséré. En outre, l'animal se blottit dans les endroits sombres. Quand on le transporte à la lumière du jour, ou d'un foyer artificiel, il ferme les yeux et, si on les ouvre de force, la pupille ne réagit pas.

Les oreilles sont très vascularisées.

Si l'on présente à l'animal de quoi boire et de quoi manger, il se précipite vers le liquide ; mais ne l'avale qu'avec une grande difficulté, en tendant le cou, par saccades.

Le lendemain, la dysphagie est moins intense ; mais l'animal est atteint de diarrhée. Enfin, 24 heures après l'injection, la pupille a repris sa forme linéaire.

Nous avons ensuite préparé, avec le foie et la rate de l'animal sacrifié, un extrait que nous avons injecté à un autre chat. La dilatation pupillaire, manifeste au bout de 10 minutes, n'a pas persisté et ne s'est accompagnée d'aucun autre phénomène toxique.

Strychnine.

■ Pour cette substance, nous avons eu recours au lapin et à la grenouille.

Observation I. — Injection hypodermique à un cobaye femelle, pesant 509 gr., de 0 gr. 002 de sulfate de strychnine. Agitation, inquiétude, mouvements de frayeur provoqués par un bruit ou un contact anormal ; pas de crise tétanoïde.

Après une demi-heure, l'animal est sacrifié par section des veines du cou.

Nous injectons à une grenouille 1 cmc. de sérum ; elle réagit aux excitations ; ses mouvements sont coordonnés ; elle a 128 inspirations à la minute.

A une autre grenouille nous injectons 1 cmc. de leucocytes. Au bout de 10 minutes, le nombre des inspirations est de 70 par minute ; l'animal ne réagit pas aux excitations ; ces phénomènes persistent 40 minutes après l'injection.

Une troisième grenouille reçoit 1 cmc. de globules rouges ; aucun phénomène appréciable anormal ne se produit.

Comme cette expérience ne paraissait pas absolument probante, nous avons préparé, avec les leucocytes qui restaient (environ 2 cmc.), un extrait que nous avons injecté à une quatrième grenouille. Sur le moment, elle ne présenta rien de particulier ; mais, le lendemain, en voulant la saisir, on provoquait l'arrêt de la respiration, qui durait de 25 secondes à une minute, tandis que l'animal, se contracturant, mettait ses membres postérieurs dans l'extension forcée et écartait ses orteils.

Enfin, comme il paraissait que la quantité de strychnine répartie dans le sang devait suffire à tétaniser une grenouille, nous avons pensé que les leucocytes chargés de l'alcaloïde s'étaient réfugiés dans le foie, la rate, la moelle des os. Nous avons donc retiré le foie et la rate de l'animal pour en faire un extrait que, après réduction au volume de 1 cmc., nous avons injecté à une cinquième grenouille. Aussitôt elle eut plusieurs crises d'apnée ; sa sensibilité était émoussée, et le lendemain nous l'avons trouvée morte, les membres postérieurs dans l'extension, les orteils écartés, les membres antérieurs repliés sur le sternum.

Observation II. — A 5 h.05, nous injectons sous la peau de l'abdomen d'un cobaye mâle de 585 gr., 0 gr. 004 de sulfate de strychnine en solution à 1/100.

Agitation, inquiétude de l'animal, qui se lève, s'accroupit, a des frissons. Dix minutes après, il tombe raide sur le côté, té-

tanisé ; la respiration devient difficile, puis se suspend pendant une minute.

5 h. 21. — Nouvelle crise convulsive, avec apnée.

5 h. 30. — Troisième crise avec apnée.

5 h. 33. — Quatrième crise, plus intense. Puis l'animal reste sur le flanc ; les lèvres sont agitées ; la respiration est rare et pénible.

5 h. 50. — Il est décapité.

Injection de 1 cmc. de sérum dans le cerveau d'un lapin de 1730 gr. L'animal tombe sur le flanc et pousse des cris. Il n'a aucun phénomène de raideur musculaire, pas de troubles respiratoires, mais les membres sont agités de mouvements convulsifs. Il ne paraît pas avoir de phénomènes d'intoxication strychnique, mais plutôt des phénomènes cérébraux. Il meurt au bout de 40 minutes.

A l'autopsie on constate que le lien de l'injection est situé à 1/2 millimètre du sillon interhémisphérique, à droite, dans l'hémisphère et qu'il existe de ce côté une légère hémorrhagie ventriculaire.

A un second lapin, de 1935 gr., injection dans le cerveau de 1 cmc. de leucocytes.

Huit minutes après. l'animal, tombé sur le flanc, est agité de petites secousses, sa respiration est irrégulière et est suspendue durant quelques secondes. Le train postérieur est contracturé. L'audition d'un bruit anormal ou le contact de l'animal provoque la raideur totale du corps et l'apparition de petites secousses.

Mort après 18 minutes.

L'autopsie montre que l'aiguille a pénétré dans l'hémisphère droit, à un demi-millimètre en dehors du sillon médian, et a atteint la base du crâne. Il s'est produit dans le ventricule latéral droit une légère hémorrhagie, qui a reflué dans le quatrième ventricule, et il y a eu aussi, par suite, inondation du ventricule latéral gauche.

Nous pratiquâmes à un troisième lapin de 2.068 gr., l'injection intra-cérébrale d'un demi-centimètre d'hématies.

L'animal fait aussitôt des mouvements de projection du corps en avant; puis il exécute avec ses quatre membres des mouvements de galop, sans jamais présenter de contracture, ni de troubles respiratoires.

Un quart d'heure après, l'animal tombe sur le flanc et continue ses mouvements. L'excitation de l'œil, de l'ouïe, de la peau ne provoque ni contracture, ni apnée. La persistance des mouvements de galop fait songer à la possibilité d'une lésion des pédoncules, puis du quatrième ventricule : piqure ou hémorrhagie.

Au bout de 25 minutes, l'animal pousse quelques cris, change de côté, se déplace.

Après une demi-heure, il a continué, avec des variations dans leur intensité, à exécuter les mêmes mouvements de propulsion et de galop, sans jamais présenter de contracture ou de troubles respiratoires.

L'animal a survécu.

Quoique, dans tous les cas, l'injection ait été faite avec une extrême lenteur, les animaux ont toujours présenté des phénomènes dus à des lésions cérébrales qui ont peut-être causé la mort. Mais, ce qui ressort de la comparaison de ces trois expériences, c'est que — seul — le lapin qui a reçu des leucocytes a présenté les symptômes très nets du strychnisme : apnée et contracture généralisée provoquées par le bruit ou la douleur.

CONCLUSION

• « Ces expériences sur l'atropine et la strychnine démontrent qu'en pénétrant dans la circulation les poisons alcaloïdiques sont d'abord fixés sur les leucocytes, comme cela est aujourd'hui généralement admis pour les poisons bac-

tériens. « Si l'animal est réfractaire à ces alcaloïdes, nous expliquons cette immunité par la chimiotaxie positive de ses leucocytes pour ces poisons. Dans le cas contraire, il doit y avoir chimiotaxie négative et empoisonnement général par diffusion dans le sérum.

« Que si on a pu parfois obtenir une certaine action avec les hématies ou le sérum, cela tient sans doute : pour les premières à un isolement encore incomplet des leucocytes ; pour le second, à la dissolution d'une petite quantité de substance mise en liberté par la mort du leucocyte » [André Lombard (173)].

Constatation de l'hyperleucocytose.

Nous avons voulu savoir s'il y avait des modifications quantitatives des cellules du sang, réservant pour plus tard l'étude des variations qualitatives. Le sérum n'est que le véhicule du liquide quand la dose d'alcaloïde est supérieure à la dose compatible avec la vie ; et ses variations quantitatives ne seraient d'ailleurs pas appréciables.

Nous avons donc fait la numération des globules rouges et blancs chez plusieurs animaux avant et après l'injection de l'alcaloïde, tantôt avec la dose maxima compatible avec la vie, tantôt avec la dose mortelle.

Chaque fois, nous prenions le sang à la cuisse de l'animal ; nous nous servions de l'hématimètre Nachet-Hayem.

Pour la numération des leucocytes, nous détruisions les hématies avec une solution d'acide acétique à 1/100 ; et quand il s'agissait des hématies, nous détruisions les leucocytes avec le bleu de méthylène. Enfin, nous avons fait des préparations de sang de cobaye avant et après l'injection de strychnine et d'atropine ; dans la reproduction que nous en donnons, il est facile de constater l'augmentation

absolue et relative du nombre des leucocytes après l'administration de l'alcaloïde.

Le chiffre normal des hématies étant de 5.859.000 ; celui des leucocytes, de 5.000 par millimètre cube, ces éléments se trouvent donc dans le rapport de 1 à 1171 (Mathias Duval) (104) ; ce rapport sera constamment élevé après l'injection.

OBSERVATIONS

Atropine.

Chez un cobaye mâle de 310 grammes, nous avons constaté que le nombre des hématies était de 2.356.000, celui des leucocytes de 3156 par millimètre cube. Après lui avoir injecté 0 gr. 10 de sulfate d'atropine, un nouvel examen du sang nous a montré que le nombre des leucocytes s'était élevé à 3977, tandis que celui des hématies atteignait seulement 2.400.000.

La proportion des globules blancs aux globules rouges était donc accrue, puisque, au lieu de 1 pour 740, nous comptons au deuxième examen 1 leucocyte pour 603 hématies.

Chez un cobaye de 680 gr. nous avons compté 5.300.000 hématies et 4.250 leucocytes par millimètre cube ; un nouvel examen, pratiqué après l'injection de 0 gr. 15 centigr. de sulfate d'atropine, a permis de constater la presque invariabilité des hématies, mais une augmentation énorme du nombre des leucocytes, dont le nombre atteignait 6.000. La proportion de 1 leucocyte à 1247 hématies passait donc de 1 à 883.

Strychnine.

La numération des globules chez un cobaye mâle de 435 gr. nous a donné les chiffres de 3.830.000 hématies et 3682 leuco-

cytes par millimètre cube. Une demi-heure après l'injection de 0 gr. 0025 de sulfate de strychnine, nous avons retrouvé le même nombre d'hématies, tandis que celui des leucocytes s'était élevé à 3880.

Le rapport des leucocytes aux hématies, qui était primitivement de 1 pour 1045, s'était donc élevé à 1 pour 985.

CONCLUSIONS

Si, ayant reçu une dose trop forte, l'animal meurt peu de temps après, la numération des leucocytes ne donne que des résultats tout à fait inconstants et nullement comparables entre eux.

Mais, dans les cas de survie, toutes nos observations semblent calquées les unes sur les autres ; et de leur étude nous pouvons conclure que :

1° L'hyperleucocytose est constante et le nombre des hématies reste invariable ;

2° Elle est d'autant plus manifeste que l'animal est plus réfractaire ;

3° Elle est d'autant plus manifeste aussi que la dose injectée est plus considérable.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de nos recherches originales et critiques, nous présenterons quelques considérations sur l'ensemble de notre travail.

1° Les leucocytes sont le principal, sinon le seul agent de l'immunité, en emmagasinant la substance toxique qu'ils laissent éliminer peu à peu.

2° Pour parer à l'infection, le nombre des leucocytes s'accroît dans des proportions considérables.

Il nous semble dès lors, qu'une substance toxique administrée à dose thérapeutique, telle la strychnine, doit avoir, outre son action sur les fibres musculaires, une action sur les leucocytes dont elle augmente le nombre et excite les propriétés nutritives ; ainsi s'expliquerait son action dans les cas d'anémie de toute origine.

Une autre conséquence pourrait être retirée de notre étude et trouver son application dans la pratique de la médecine légale : on pourrait rechercher dans les liquides, comme on le fait, la substance ayant causé la mort, puis dans le foie et dans la rate, et après en avoir fait un

extrait, l'injecter à des animaux que l'on suppose y être sensibles, si l'on a quelque présomption ; sinon, et mieux, à une série d'animaux. Pour obtenir le maximum d'action, l'injection sera sous-cutanée, intra-veineuse, ou intracérébrale, et la réaction de l'animal pourra révéler une dose de poison que l'analyse chimique n'eût pu retrouver.

Mais, ce qui nous semble devoir être la véritable conclusion, c'est que la solution du problème de l'immunité se trouve dans l'étude des propriétés biologiques du leucocyte. En se servant de la physiologie comme moyen d'investigation pathologique, la science, rentrée dans la voie ouverte par Cl. Bernard, tend à nous donner la solution du problème que la clinique a depuis longtemps posé, et que la science pastorienne n'a pas encore résolu.

Après un détour qui la fait passer par les microbes [Duclaux (105)], elle revient à l'expérimentation physiologique avec l'étude du leucocyte, et cet élément cellulaire constitue pour l'expérimentateur « le point sur lequel les poisons microbiens de Pasteur viennent rejoindre les poisons chimiques de Cl. Bernard » [Duclaux (105)].

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
CORNIL.

Vu : LE DOYEN,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mlle Cl. EVERARD, MM. J. DEMOOR et J. MASSART. — Sur les modif. des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 185 et suiv.)
2. P. EHRLICH. — Ueber die Bedeutung der Neutrophilen Körnung. (*Charité annalen*, t. XIII.)
— *Farbenanalytische Untersuchungen*, etc. Berlin, 1891.
3. VULPIAN. — De la régénér. des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorrhag. considérables. (*Ac. des Sc.*, 4 juin 1877.)
4. P.-G. POUCHET. — Note sur les leucocytes et la régénér. des hématies. (*Soc. de biol.*, 5 janv. 1878.)
— Evolut. et structure des noyaux des élém. du sang chez le triton. (*Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 1879.)
5. G. HAYEM. — Sur l'évolut. des glob. rouges dans le sang des vertébrés ovipares. (*Ac. des Sc.*, 12 nov. 1877.)
— Des hémato blastes et de la coagul. du sang. (*Revue internat. des Sc.*, Paris, 1878.)
— Du sang et de ses altér. anatom., Paris, 1889.
6. MALASSEZ. — Sur l'orig. et la format. des glob. rouges dans la moëlle des os. (*Arch. de physiol.*, 1882.)
7. RANVIER. — Les clasmato cytes. (*Ac. des Sc.*, 27 janv. 1890.)
— Les clasmato cytes et les cell. fixes du tissu conjonctif. (*Ibid.*, 13 fév. 1893.)

8. A. BUCHANAN. — *On the coagulation of blood and other fibriniferous liquids*, 1845.
9. AL. SCHMIDT. — Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den farblosen Elementen des Blutes. (*Pflügger's Archiv.*, XI, p. 515.)
10. HANKIN. — Marche à suivre dans les rech. sur l'état bactéricide des alexines. (*Journal of pathology and Bacter.*, oct. 1892.)
 - Sur l'origine et la présence des alexines dans l'organisme. (*Centralblatt f. Bakter.*, 1892, t. XII, nos 22 et 23.)
 - Réponse aux object. contre la théorie des alexocytes. (*Centralblatt f. Bakter.*, 1893, t. XIV, n° 25.)
11. HARDY et KANTHACK. — Rech. sur les alexocytes. (*Proced. of the R. Soc.*, London, 1892.)
12. P. EHRLICH. — Ueber die specifischen granulationen des Blutes. (*Verhand des phys. Gesellschaft zu Berlin*, 1878-79, n° 20.)
13. H. BUCHNER. — Die chemische reizbarkeit der Leucocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1890, n° 47.)
14. DENYS. — *Congrès de Buda-Pesth*, 1894.
15. HODGKIN. — On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. (*Med. chir. transact.*, t. XVII, 1832, p. 168.)
16. J.-H. BENNETT. — *Edinburgh med. and surg. Journ.*, 1845, vol. LXIV, p. 400.
17. VIRCHOW. — *Floriep's Notizen*, 1845, n° 780.
18. KELSCH et VAILLARD. — Tumeurs lymphadéniques multiples avec leucémie. Constat. d'un microbe, etc. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1890, p. 276.)
19. WEIL. — Les infections et la leucémie. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900.)
20. CHAMBERLAND. — *Le charbon et la vaccination charbonneuse*, Paris, 1883.

21. E. METSCHNIKOFF. — Et. sur l'immunité. 3^e mémoire. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1890, p. 193.)
22. ANDRAL et GAVARRET. — Rech. sur les modific. de proport. des principes du sang dans les maladies. (*Ann. des Sc. natur.*, 1840.)
— Rech. sur la compos. du sang. etc. (*Ann. de Chimie et de phys.*, 1842.)
23. ANDRAL. — *Essai d'hématol. pathol.*, 1843.
24. ESSIPOV. — *Revue scientifique*, 1897.
25. MOREL. — Note sur les diverses leucocytoses post-phlébotomiques et post-révlusives. (*Ac. de Méd.*, 1896.)
26. P. HEIM. — Contribut. à l'étude de la leucocytose dans la pneumonie et la diphthérie. (*Arch. de Méd. des Enf.*, t. IV, 1901, n^o 1.)
27. HAYEM. — *Du sang et de ses altér. anat.*, Paris, 1889.
28. PÉE. — *Rech. sur la leucocytose*, Berlin, 1890.
29. TSCHISTOVITH. — Etudes sur la pneumonie fibrineuse, 2^e mémoire. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1891, p. 451.)
30. KIDODZE. — *Anat. pathol. du sang dans la pneumonie.* (*Th. de Saint-Pétersbourg*, 1890.)
31. TALAMON. — Trait. de la pneumonie par le sérum antidiptérique. (*Soc. Méd. des hôpitaux*, 22 fév. 1901.)
32. BOUILLAUD. — *Clin. méd. et Tr. du rhumat.*
33. CHANTEMESSE et E. REY. — Note sur la formule hémoleucocytaire dans l'érysipèle. (*Soc. de biol.*, 18 janv. 1899.)
34. REY. — *Et. clin. et expér. de la leucocytose dans l'érysipèle.* (*Th. de Paris*, 1899.)
35. BESREDKA. — Leucocytose dans la diphtérie (*Ann. Inst. Pasteur*, mai 1898.)
36. J. COURMONT et V. MONTAGNARD. — La leucocytose de la variole chez l'enfant et chez l'adulte. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris 1900.)
37. J. COURMONT et V. MONTAGNARD. — La moelle osseuse variolique. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900.)

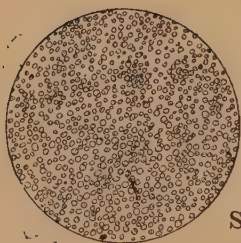
38. LICHWITZ et SABRAZÈS. — *Etat du sang chez les adénoïdiens avant et après l'opération*. (Paris, Masson, 1900.)
39. CHATENAY. — *Les réact. leucocytaires vis-à-vis des toxines animales et végétales*. (Th. Paris, 1894.)
40. H. STASSANO. — Démonstr. de la désagrég. des leucocytes et de la dissolut. de leur contenu dans le plasma sanguin pendant l'hypoleucocytose (*Ac. des Sc.*, 16 août 1899).
41. BESREDKA. — Etat actuel de la question de la leucocytose. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1897, p. 731.)
42. ROGER. — Réact. chimiq. et histolog. de l'organisme dans les infections. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900.)
43. E. METSCHNIKOFF. — *Leçons sur la pathol. comparée de l'inflammation*. (Paris, Masson, 1892, p. 226.)
44. STAHL. — La biologie de myxomicètes. (*Botan. Zeitung*, 1884, nos 10 et 12.)
45. PFEFFER. — La chimiotaxie chez les végétaux inférieurs. (*Untersuchungen aus d. botan. Institut Tubingen*, 1884.)
46. P. MIQUEL. — *Des organismes vivants de l'atmosphère*, Paris, 1883, p. 110.
47. PECKELHARING. — Le chimiotaxisme des leucocytes. (*Sem. méd.*, 1889, n^o 22, p. 184.)
48. J. MASSART et Ch. BORDET. — Tech. sur l'irritab. des leucocytes et sur l'intervent. de cette irritabil. dans la nutrit. des cellules et dans l'inflammat. (*Journ. de la Soc. roy. des Sc. méd. et natur. de Bruxelles*, 1890.)
49. G. GABRITCHESKY. — Sur les propriétés chimiotact. des leucocytes. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1890, p. 347.)
50. J. MASSART. — Le chimiotaxisme des leucocytes et l'immunité. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1892, p. 321.)
51. WHARTON JONES. — The blood corpuscle considered in its different phases of development. (*Philosoph. Transact.*, 1846, p. 64.)
52. ARNOLD. — *Virchow's Arch.* LXVI, 1876.

53. RECKLINGHAUSEN. — *Virchow's Archiv*. XXVIII, 1863.
54. BINZ. — *Virch. Archiv*. LIV, 1874 et LXXIII, 1878.
55. RANVIER. — *Tr. techn. d'histol.* Paris, 1876.
56. DUJARDIN. — Rech. anat. et physiol. sur la structure intime des animaux et des végétaux. Paris, 1824.
57. COHNHEIM. — *Virch. Archiv*, 1866.
58. E. METSCHNIKOFF. — *Arbeiten des Zool. Institutes zu Wien*, 1883.
59. E. METSCHNIKOFF. — Sur l'atténuation des bactériidies charbonneuses dans le sang des moutons réfractaires. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. I, 1887, p. 42.)
60. E. METSCHNIKOFF. — Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1887, p. 321.)
61. TSCHISTOVITCH. — Sur les phénom. de phagocytose dans les poumons. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1889, p. 337.)
62. A. D. PAWLOWSKI. — Sur l'histoire du développement et du mode de propagation de la tuberculose dans les articulations. (*Ann. Inst. Past.*, 1892, p. 118.)
63. V. CORNIL. — *Journ. des connaiss. méd.*, 1888, nos 4, 5, 6.
64. E. METSCHNIKOFF. — Et. sur l'immunité. 2^e mémoire (*Ann. Inst. Past.*, 1890, p. 65).
65. LUBARSCH. — *Centralblatt für Bakter.*, t. VI, 1889, nos 18-19.
66. LUBARSCH. — *Arbeiten des Zool. Institut. zu Wien*, V. 1, 1883, p. 160.
- *Biologisches Centralblatt*, 1883, p. 562.
67. J. SOUDAKEWITCH. — Rech. sur la fièvre récurrente. (*Ann. Inst. Past.*, 1891, p. 545).
68. J. BARDACH. — Rech. sur le rôle de la rate dans les mal. infect. (*Ann. Inst. Past.*, 1889, p. 577).
69. DANILEWSKY. — Contrib. à l'étude des phagocytes (*Ann. Inst. Past.*, 1890, p. 432).
70. YERSIN. — Et. sur le développ. du tubercule expérim. (*Ann. Inst. Past.*, 1888, p. 245).

71. E. METSCHNIKOFF. — Et. sur l'immunité, 3^e mémoire. (*Ann. Inst. Past.*, 1893, p. 193).
72. TRAPEZNIKOFF. — Du sort des spores de microbes dans l'org. animal. (*Ann. Inst. Past.*, 1891, p. 302.)
73. N. GAMALEIA. — Sur l'étiol. de la pneumonie fibrineuse. (*Ann. Inst. Past.*, 1888, p. 140).
74. A. PAWLOWSKI et Max. MAKUTOFF. — Sur la phagocytosé dans l'actinomycose. (*Ann. Inst. Past.*, 1895, p. 545.)
75. M. WYSSOKOWITSCH. — Sur le sort des micro-organismes injectés dans le sang des animaux à sang chaud. (*R. Koch's u. pflügge's Zeitschrift f. Hygiene*, 1886, B d I, Heft I, p. 45.)
76. J. JANET. — Trait. de la bactériurie par l'urotropine. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900.)
77. G. BANTI. — Sur la destruct. des bactéries dans l'organisme. (*Archivio p. l. scienze mediche*, t. XIII, n^o 9, 1888.)
78. CALMETTE. — Confér. à la Soc. de méd. publique et d'hyg. professionn. (*Presse médic.*, n^o 86, 28 oct. 1899).
79. CHARRIN et RUFFER. — Infl. du syst. nerv. sur l'infection. (*Soc. de biol.*, n^o 10, 1889.)
80. CHARRIN. — Infl. des modific. locales et générales du terrain sur le développ. de l'infection. (*Soc. de biol.*, n^o 30, 1889.)
81. HERMANN. — De l'influence de quelques variat. du terrain organique sur l'act. des microbes pyogènes. (*Ann. Inst. Past.*, 1891, p. 243.)
82. G. H. ROGER. — Infl. des paral. vaso-motr. sur l'évol. de l'érysipèle expérim. (*Soc. de biol.*, 3 mai 1890.)
83. FÉRÉ. — Infl. du syst. nerv. sur l'infection. (*Soc. de biol.*, 27 juillet 1889.)
84. NOCARD et ROUX. — Sur la récupérat. et l'augment. de la virul. de la bactériidie du charbon symptomatique. (*Ann. Inst. Past.*, 25 juin 1887.)
85. E. MALVOZ. — Transmission placentaire des micro-organismes. (*Ann. Inst. Past.*, t. II, p. 121.)

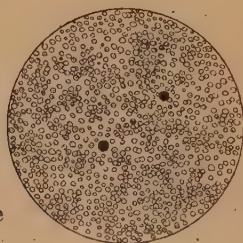
86. MAX-WOLFF. — Sur la transmission par hérédité des mal. infect. (*Virchow's Archiv.*, 1888, t. cxii.)
- 86 bis. I. STRAUSS. — *Le charbon des animaux et de l'homme.* Paris, 1887.
87. OGATA et JASUHARA. — Nature de la subst. microbicide du sang (résumé par Loëfler in *Centralb. f. Bakter.*, 1891, n° 1).
88. E. METSCHNIKOFF et E. ROUX. — Sur la propriété bactéricide du sang de rat. (*Ann. Inst. Past.*, 1891, p. 479.)
89. ROUDENKO. — Infl. du sang de grenouille sur la résistance des souris contre le charbon. (*Ann. Inst. Past.*, 1891, p. 515.)
90. A. MESNIL. — Sur le mode de résist. des vertébrés infér. aux invas. microb. artific. (*Ann. Inst. Past.*, 1895, p. 301.)
91. E. METSCHNIKOFF. — Etudes sur l'immunité. 6^e mémoire (*Ann. Inst. Past.*, 1895, p. 369).
92. J. BORDET. — Les leucocytes et les propr. actives du sérum chez les vaccinés (*Ann. Inst. Past.*, 1895, p. 462 et 484).
93. E. METSCHNIKOFF. — Et. sur l'immunité. 5^e mémoire. (*Ann. Inst. Past.*, 1892, p. 289).
94. E. ROUX. — *Congrès de Buda-Pesth*, 1894.
95. CALMETTE. — Confér. sur la peste d'Oporto à la Soc. de méd. publ. et d'hyg. professionnelle (*Presse Méd.*, n. 86, 28 oct 1899).
96. K. E. WAGNER. — Contrib. à l'étude de l'immunité. Le charbon des poules. (*Ann. Inst. Past.*, 1890, p. 571).
97. Ch. BOUCHARD. — Immunité et spécificité. (*Ac. des Sc.*, 31 juillet 1899.)
98. H. STASSANO. — Les affinités et les propr. d'absorption et d'arrêt de l'endothélium vasculaire. (*Ac. des Sc.*, 23 oct. 1899.)
99. H. STASSANO. — Le rôle du noyau des cellules dans l'absorption, oct. 1900.

100. ARNOZAN et MONTEL. — Rôle des leucocytes dans l'absorpt. des médicaments. (*XIII^e Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900.)
101. NOTHNAGEL et ROSSBACH. — Cités in *Dict. Jaccoud*. Art. Strychnée.
102. C. OSTERWALD. — *Arch. f. exp. path. u. pharmacie*, LXIV.
103. A. LOMBARD. — Contrib. à la physiologie des leucocytes. (*Soc. de biol.*, 30 mars 1901.)
104. Mathias DUVAL. — *Précis d'histologie*. Paris, Masson, 1897.
105. E. DUCLAUX. — *Traité de microbiol.*, t. I. Paris, Masson, 1898, p. 27 et 34.

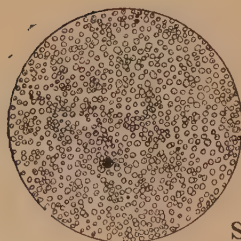


Normal.

Sang d'un cobaye
de 680 gr.

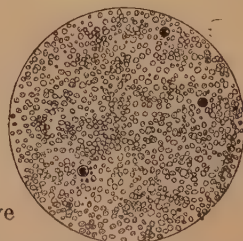


Après injection de 0 gr. 15
de sulfate d'atropine.



Normal.

Sang d'un cobaye
de 435 gr.



Après injection de 0 gr. 0025
de sulfate de strychnine.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	7
--------------------	---

Première partie.

Historique	9
Critique de l'immunité	26

Deuxième partie.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Immunité du lapin et du cobaye vis-à-vis de l'atropine et du cobaye vis-à-vis de la strychnine.....	33
Rétention des substances toxiques dans les leucocytes...	37
Constataction de l'hyperleucocytose	46
Conclusions.....	49
Bibliographie	51



BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE F. DEVERDUN.
